

**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA**

IMSP Spitalul Clinic Republican

HEPATITA AUTOIMUNĂ

Protocol clinic instituțional

Chișinău, 2010

Abrevierile folosite în document	3
PREFAȚĂ.....	3
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	3
A.1. Diagnosticul: Hepatita autoimună (persoane adulte)	3
A.2. Codul bolii (CIM 10):	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Scopurile protocolului:.....	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	4
A.6. Data următoarei reviziuni.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului.....	4
A.8. Definițiile folosite în document.....	4
A.9. Informație epidemiologică	4
B. PARTEA GENERALĂ	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (hepatolog/gastrolog)	5
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	6
C.1 ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	12
C1.1 Algoritmul general de conduită a pacientului cu HAI	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	93
C.2.1. Clasificarea HAI	9
C2.2. Screening-ul HAI.....	13
C.2.3. Conduita pacientului cu HAI	94
C.2.3.1. Anamneza.....	9
C.2.3.2. Examenul clinic	10
C.2.3.3. Investigații paraclinice	116
C.2.3.3.1. Scheme de investigații paraclinice	116
C.2.3.3.2. Descrierea metodelor și tehnicilor	1419
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial.....	150
C.2.3.5. Criterii de spitalizare.....	150
C.2.3.6. Tratamentul HAI.....	15
C.2.3.6.1. Modificări de comportament.....	151
C.2.3.6.2. Terapia medicamentoasă.....	21
C.2.3.6.2.1. Scheme de tratament pentru HAI.....	21
C.2.3.6.2.2. Principiile de tratament medicamentos.....	25
C.2.3.7. Supravegherea pacienților	21
C.2.4. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate).....	228
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	2229
D.1. Instituțiile de AMP	29
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice	29
D.3. Secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale	30
D.4. Secțiile de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane	31
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	32
ANEXE	244
Anexa 1. Principiile alimentației raționale.....	244
Anexa 2. Ghidul pacientului cu HAI	265
BIBLIOGRAFIE.....	277

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBc	antigenul <i>c</i> (cor) al virusului hepatitic B
AgHBe	antigenul <i>e</i> al virusului hepatitic B
AgHBs	antigenul superficial (<i>s</i>) al virusului hepatitic B
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitochondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
anti-HBcor	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBcor IgM	anticorpi către antigenul HBcor clasei imunoglobuline M
anti-HBe	anticorpi către antigenul HBe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-HCV	anticorpi către virusul hepatic C
anti-HCV IgM	anticorpi către virusul hepatic C clasei imunoglobuline M
anti-HDV	anticorpi către virusul hepatic D
anti-HDV IgM	anticorpi către virusul hepatic D clasei imunoglobuline M
anti-LKM	anticorpi antimicrosomali (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
ASMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
CMV	citomegalovirus
EBV	virusul Epstein-Barr
ECG	electrocardiogramă
FGDS	fibrogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
HAI	hepatita autoimună
HLA	antigenul major de histocompatibilitate
VHB	virus hepatitic B
VHC	virus hepatitic C
HVB	hepatita virală B
HVC	hepatita virală C
HDLC	colesterolul lipoproteinelor cu densitatea înaltă (high density lipoprotein cholesterol)
VHD	virus hepatitic D
HSV	virusul Herpes simplex
IFN	interferon
Ig A	imunoglobulina A
Ig M	imunoglobulina M
Ig G	imunoglobulina G
IMC	indicele de masă corporală
LDLC	colesterolul lipoproteinelor cu densitatea joasă (low density lipoprotein cholesterol)
LP	antihepatopancreatice
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
RIBA	analiza prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
SLA	anticorpi antiantigen solubil hepatic (<i>soluble liver antigen</i>)
TC	tomografie computerizată
USG	ultrasonografie

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru constituit din specialiștii Catedrei Medicină Internă nr. 4 ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu colaboratorii IMSP Spitalul Clinic Republican.

Protocolul instituțional este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale și protocolul clinic național privind Hepatita autoimună la adult.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic: Hepatita autoimună

- Faza bolii:
- Complicații: **fără complicații**

Exemple de diagnostic clinic:

- Hepatită autoimună tip I (autoanticorpi ANA pozitiv), activitate înaltă.
- Hepatită autoimună, tip II, (LKM1 pozitiv), activitate moderată.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

K 73 – Hepatita autoimună

A.3. Utilizatorii:

- Secția consultativă a SCR (medici gastroenterolog, hepatolog în lipsa lor – medic internist);
- Secțiile de hepatologie, gastroenterologie, boli interne ale Spitalului Clinic Republican (gastroenterologi, hepatologi, interniști).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A ameliora depistarea pacienților cu hepatită autoimună
2. A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresiei hepatitei autoimune
3. A îmbunătăți calitatea examinării, a tratamentului și a supravegherii pacienților cu hepatită autoimună
4. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu hepatită autoimună
5. A reduce ponderea deceselor prin hepatită autoimună

A.5. Data elaborării protocolului: 2010

A.6. Data reviziei următoare:

Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
Dr. Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	șef catedră Medicină internă nr.4, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist principal gastroenterolog - hepatolog al Ministerului Sănătății
Dr. Berliba Elina, doctor în medicină	asistent, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Iulianna Lupașco, doctor în medicină, conferențiar cercetător	cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Tofan-Scutaru Ludmila, doctor în medicină	Conferențiar, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcan Svetlana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcanu Adela, doctor în medicină	asistent, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Maximenco, MPH	expert local în sănătate publică, Programul preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
Tîrsina Natalia	asistentă medicală, secția hepatologie, Spitalul Clinic Republican
Solonenco Tatiana	pacientă

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura
Consiliul medical al IMSP Spitalul Clinic Republican	

A.8. Definițiile folosite în document

Hepatita autoimună (HAI) este o afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamație periportală și infiltrat plasmocitar la examenul histologic, hipergamaglobulinemie, prezența de autoanticorpi și răspuns favorabil la imunosupresoare în majoritatea cazurilor.

A.9. Informație epidemiologică

Incidența bolii în Europa și America de Nord este de la 50 până la 200 cazuri la 1 mln. de populație. Prevalența maladiei este de 17 cazuri la 100 000 persoane, înregistrându-se mai frecvent în grupurile etnice nord-europene și caucaziene cu genotipul HLA-DR3 și HLA-DR4. HAI constituie 20% din numărul total al hepatitelor cronice.

Se determină preponderent la persoanele de gen feminin (70 - 80%), sex rațio femei/bărbați fiind de 4/1 - 10/1. Boala poate afecta persoanele de orice vârstă, incidența maximă este situată între 10 - 30 ani și între 45 - 70 ani [2].

B. PARTEA GENERALĂ

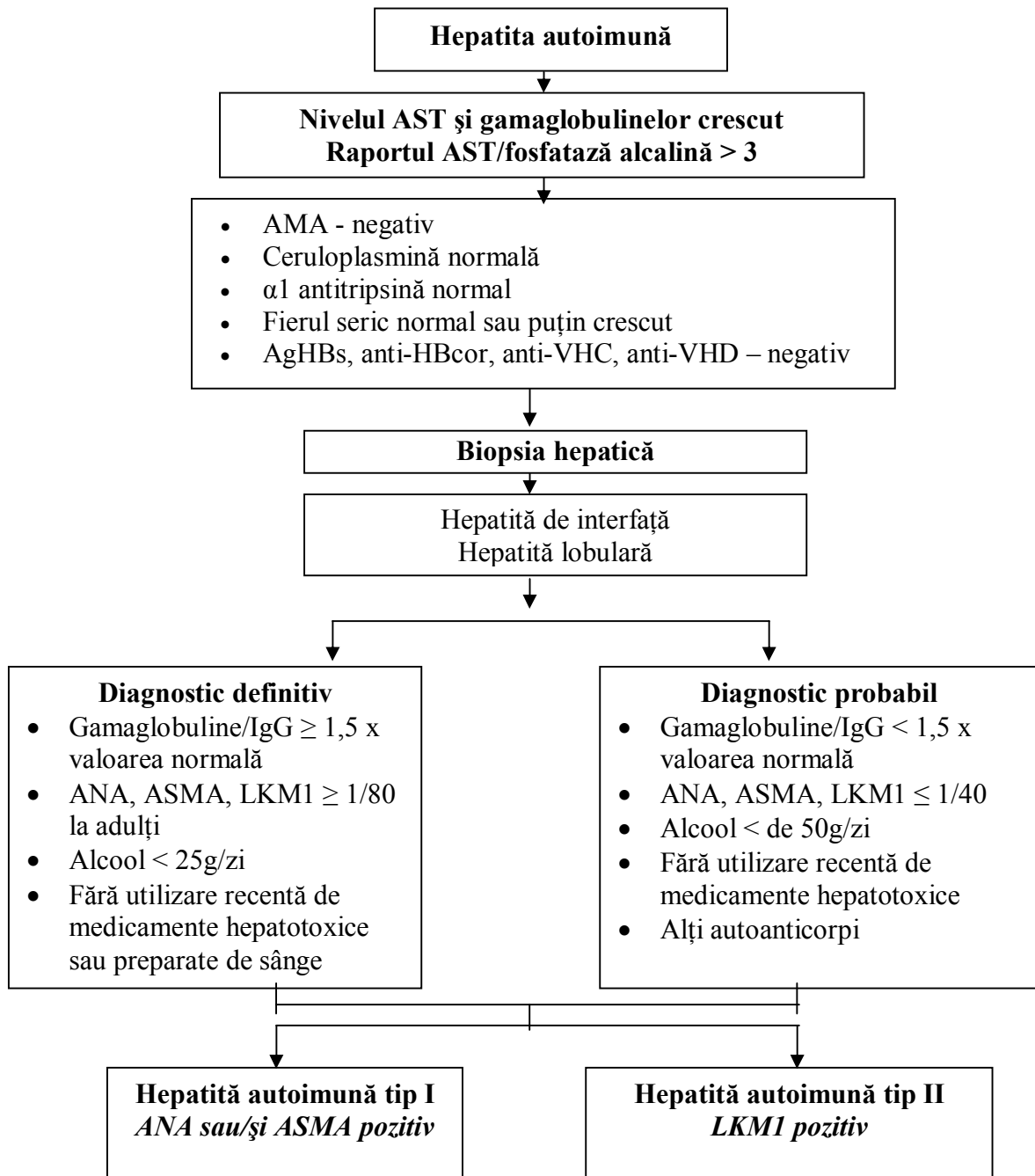
B.1. Nivelul consultativ specializat (hepatolog/gastrolog)		
Descriere (măsuri)	Motivul (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.2. Profilaxia secundară	Măsurile profilactice diminuează progresia procesului patologic în ficat și previn dezvoltarea cirozei hepatice	Obligatoriu: • Examinarea pacienților cu afecțiuni hepatice Recomandat: • Măsuri pentru încetinirea progresării maladiei la pacienți cu HAI: ✓ evitarea folosirii alcoolului; ✓ evitarea folosirii medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>); ✓ vaccinarea contra hepatitei A,B; ✓ regim terapeutic adecvat.
1.3. Screening-ul	În 25% de cazuri, HAI evoluează asimptomatic și se depistează la stadiul de ciroză hepatică, fapt care dictează necesitatea depistării active.	Obligatoriu: • Examinarea pacienților cu acuze și simptome de patologie hepatică: ✓ screening biochimic; ✓ screening serologic; ✓ USG abdominală
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HAI	Diagnosticul de hepatită autoimună se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic și de laborator, investigațiilor instrumentale [1,2,5].	Obligatoriu: • Anamneza (<i>caseta 3</i>); • Examenul clinic (<i>casețele 4,5,6</i>); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>caseta 8, 12</i>) • Cercetarea markerilor autoimuni (<i>caseta 8; tab. 5</i>); • Criterii de diagnostic HAI (<i>tab. 2</i>) • Scor de diagnostic pentru cazurile atipice de HAI (<i>tab. 3</i>) • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 11</i>) • Aprecierea tipului de hepatită autoimună, gradului de activitate, caracterului de evoluție și prognosticului (<i>C. 2.3.3.2</i>) (<i>caseta 10, tab. 5</i>)
2.2. Deciderea consultului altor specialiști și/sau spitalizării	Consultați medicului infecționist, endocrinolog, ginecologului	• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 13</i>)
3. Tratamentul HAI		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și alimentației micșorează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea cirozei hepatice	Obligatoriu: ✓ Recomandări privind modificarea de comportament (<i>casețele 14, 19</i>)

3.2. Tratatamentul medicamentos	Tratatamentul medicamentos este indicat cu scop de profilaxie și control al semnelor maladiei, ameliorarea funcției hepatice, micșorarea progresării procesului patologic în ficat și prevenirea complicațiilor HAI [13,19].	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratatament imunosupresiv (tab. 6,7,8; casetele 15, 16): ✓ Prednisolon ✓ Azatioprină • Terapie HAI cu (8,9): ✓ hepatoprotectori ✓ antifibrotice ✓ antioxidante <p>Recomandat (după indicații – tab. 9):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia alternativă (tab.7)
4. Supravegherea	Supravegherea se va efectua în comun cu medicul de familie	✓ se recomandă examinarea complexă odată la 3 luni (tab. 14);
B.2. Nivelul de staționar		
Descriere (măsur)	Motivale (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<ul style="list-style-type: none"> • Spitalizare 	<p>Spitalizarea este rațională:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pentru pacienți cu apariția și progresarea rapidă a manifestărilor clinice; ✓ pentru inițierea terapiei specifice, imunosupresive; ✓ pentru efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator (biopsia ficatului, laparoscopia etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Criterii de spitalizare (caseta 13)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de HAI	Diagnosticul HAI se confirmă prin criteriile clinice, biologice și morfologice [1,2,7,8].	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 3); • Examenul clinic (casetele 4,5,6); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (caseta 9, tab. 4,5) • Cercetarea markerilor autoimuni (caseta 9; tab. 5); • Criterii de diagnostic HAI (tab.2) • Scor de diagnostic pentru cazurile atipice de HAI (tab. 3) • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (casetele 11,12) <p>Aprecierea tipului de hepatită autoimună, gradului de activitate, caracterului de evoluție și prognosticului (C. 2.3.3.2) (caseta 10, tab. 5)</p> <p>Recomandat:</p> <p>La necesitate se recomandă consultația reumatologului, endocrinologului;</p>

3. Tratamentul HAI		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și respectarea dietei diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor cirozei hepatice	Recomandat: ✓ Regim de staționar, care implică restricția activității fizice la bonavii cu activitate moderată și maximală; ✓ Dieta 5 după Pevzner;
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de ameliorare a manifestărilor clinice, leziunilor histologice și supraviețuirea pacienților cu HAI [7,13].	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Inițierea tratamentului imunosupresiv după indicații (<i>tabele 6, 10, 11; casetele 15,16, 20</i>) • Tratamentul HAI cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatoprotectori ✓ antifibrotice ✓ antioxidante (<i>tab. 10,11</i>) Recomandat (după indicații): ✓ tratament alternativ; (<i>tab. 7</i>)
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu va conține: ✓ Diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentul efectuat; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu hepatită autoimună [7]



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea hepatitei autoimune

Clasificarea actuală a hepatitelor cronice se face pe criteriile etiologice. Spectrul etiologic al hepatitelor cronice este redat în caseta 1.

Caseta 1. Clasificarea etiologică a hepatitelor cronice (1994, Los Angeles, SUA)

1. Hepatita autoimună
2. Hepatita cronică B
3. Hepatita cronică B cu D
4. Hepatita cronică C
5. Hepatita cronică asociată (B cu C, B cu C cu D)
6. Hepatita cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună
7. Hepatita medicamentoasă sau toxică
8. Boala Wilson hepatică
9. Hepatită prin deficit de α_1 -antitripsină
10. Ciroza biliară primitivă
11. Colangita sclerozantă primară

Caseta 2. Clasificarea clinică a hepatitei autoimune [3,6,16,20]

- **Hepatita autoimună tip 1** (cel mai frecvent)
 - ✓ Sunt prezenți ANA și/sauASMA
 - ✓ Afectează toate grupurile de vârstă
- **Hepatita autoimună tip 2**
 - ✓ Sunt prezenți anti LKM1;
 - ✓ Posibil asociată cu endocrinopatii autoimune, cu evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri
- **Hepatita autoimună tip 3**
 - ✓ Sunt prezenți autoanticorpi anti-actin, SLA/LP;
 - ✓ Caracteristici clinice și răspuns la terapie similar cu tipul 1

C2.2. Screening-ul HAI

În 25% de cazuri HAI evoluează asimptomatic și se depistează la stadiul de ciroză hepatică, ceea ce dictează necesitatea depistării active a acestor pacienți.

Tabelul 1. Evaluarea pentru depistarea HAI

Se efectuează la:

Pacienții cu afectare hepatică, la care au fost excluse următoarele patologii:

- Boala Wilson: cupremie, cuprurie, ceruloplasminemie;
- Hemocromatoza ereditară: feritina, saturația transferinei, PBH;
- Deficit de alfa-1 antitripsină: dozare serică;
- Hepatite virale: A, B, C, D sau cauzată de alți viruși hepatotropi (markeri virali specifici)
- Hepatite medicamentoase (izoniazidă, nitrofurantoin, propilthiouracil, metildopa, etc)
- Steatohepatita hoh-alcoolică

Persoanele din grupul de risc:

- Febră de etiologie neprecizată;
- Sindrom articular neclar
- Crioglobulinemie esențială
- Erupții cutanate vasculitice

C.2.3. Conduita pacientului cu HAI

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 3. Momente cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Vârsta
- Absența transfuziilor de sânge sau produse de sânge în antecedente

- Absența expunerii la medicamente și compuși hepatotoxici
- Consum de alcool < 25g/zi pentru femei și < 35g/zi pentru bărbați
- Afecțiuni autoimune extrahepatice prezente concomitent
- Alte maladii hepatice cu mecanism autoimun

C.2.3.2. Examenul clinic

Debutul bolii este de regulă insidios. Cel de tip fulminant similar unei hepatite virale acute se întâlnește la 1/3 dintre pacienții adulți și la 65-85% dintre cei pediatrici [16]. În 25% dintre cazuri HAI evoluează fără manifestări clinice și se depistează în stadiul de ciroză hepatică [7].

Caseta 4. Manifestări clinice ale hepatitei autoimune [5]

Manifestarea clinică	Frecvența (%)	Manifestarea clinică	Frecvența (%)
Simptome		Semne fizice	
Fatigabilitate	85	Hepatomegalie	78
Icter	77	Icter	69
Disconfort/durere abdominală	48	Splenomegalie	32
Prurit (blând)	36	Angioame stelate	58
Anorexie	30	Ascită	20
Polimialgii, poliartalgii	30	Encefalopatie	14
Diaree	28	Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent	48
Febră (<40°)	18	Aspect cushingoid	19

Caseta 5. Manifestări autoimune extrahepatice întâlnite în hepatita autoimună

- Artralgii și artrite interesând articulațiile mici și mari (63,6%), au caracter tranzitoriu și reflectă activitatea bolii;
- Erupții cutanate maculo-papulare sau acneiforme (20%);
- Aspect cushingoid și vergeturi abdominale violacee, anterior inițierii corticoterapiei;
- Capilarită alergică;
- Crioglobulinemie esențială.

Caseta 6. Afecțiuni autoimune extrahepatice asociate cu HAI

- Tiroidita autoimună;
- Boala Graves;
- Glomerulonefrită;
- Vitiligo;
- Sindrom Sjögren;
- Lichen plan;
- Boala celiacă;
- Alveolită fibrozantă.

Tabelul 2. Criterii de diagnostic HAI (conform recomandărilor AASLD [5,8])

	HAI definită	HAI probabilă
Fără boală hepatică genetică	Fenotip $\alpha 1$ antitripsină normal Ceruloplasmina, cuprul seric, sideremia, feritina serică normală	Deficit parțial de $\alpha 1$ antitripsină Anomalii nespecifice ale cuprului seric, sideremiei, feritinei
Fără boală hepatică infecțioasă	Markerii virali negativi	Markerii virali negativi
Fără boală hepatică toxică	Alcool < 25g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice	Alcool < de 50g/zi Fără utilizare recentă de medicamente hepatotoxice
Indici de laborator	Aminotransferaze anormale Gamaglobuline/IgG $\geq 1,5$ x valoarea	Aminotransferaze anormale Hipergamaglobulinemie (orice)

	normală	valoare)
Autoanticorpi	ANA, ASMA, LKM1 \geq 1/80 la adulți și \geq 1/20 la copii Anticorpi antimitocondriali (AMA) negativi	ANA, ASMA, LKM1 \geq 1/40 Alți autoanticorpi
Histologie	Hepatitis de interfață (inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar); Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni	Hepatitis de interfață (inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar); Fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni

Tabelul 3. Scor de diagnostic aplicabil cazurilor atipice de HAI la adulți [1]

Parametru	Factor	Scor	Parametru	Factor	Scor
Sex	femenin	+3	Altă acțiune autoimună	Da	+2
Raport fosfatază alcalină/aminotransferază:	>3 >1,5	-2 +2	Anticorpi anti-SLA/LP, actină, pANCA	Da	+2
Gama-globuline/ Ig G x valoarea normală	> 2 1,5 – 2 1 – 1,5 < 1	+3 +2 +1 0	Histologie	Hepatitis de interfață; Infiltrat plasmocitar; Rozete Nici una din precedente; Leziuni biliare; Leziuni atipice.	+3 +1 +1 -5 -3 -3
ANA, ASMA, LKM	> 1/80 1/40 < 1/40	+3 +1 0	HLA	DR3, DR4	+1
AMA	pozitivi	-4	Răspuns terapeutic	Remisiune Remisiune plus recăderi	+2 +3
Markeri virali	pozitivi negativi	-3 +3		Diagnostic definit	Diagnostic probabil
Hepatotoxice	da nu	-4 +1	Scor pretratament	>15	10-15
Alcool	< 25 g/zi > 60 g/zi	+2 -2	Scor posttratament	>17	12-17

C.2.3.3. Investigații paraclinice**C.2.3.3.1. Scheme de investigații paraclinice****Caseta 8. Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice la nivel consultativ specializat****Obligatoriu:**

- Hemoleucograma, trombocite
- ALT, AST, bilirubina, protrombina, proteina totală, albumina, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Gamaglobulinele
- Ig A, Ig M, Ig G
- Autoanticorpi: ANA, ASMA, anti-LKM1
- Ureea, colesterolul total, glicemia

- Screening serologic al hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor, AgHBe, anti-HBe, anti-VHC, anti-VHD)
 - α -fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar)
 - USG organelor abdominale
 - FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea prezenței sau lipsei varicelor esofagiene/gastrice)
 - Sumarul urinei
 - ECG
 - Microradiografia cutiei toracice,
- Recomandate:**
- Anticorpi antimitocondriali
 - Crioglobulinele
 - Fe seric, transferina, feritina
 - Ceruloplasmina serică, Cu seric și urinar
 - Anticorpi anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV
 - Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, β -lipoproteide
 - Proteina totală și fracțiile ei
 - Statutul imunologic celular
 - Nivelul hormonilor glandei tiroide (T_3 , T_4)
 - TSH, anti-TPO, anti-TG
 - USG Doppler a sistemului portal
 - Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc^{99}
 - Tomografia computerizată
 - Rezonanța magnetică nucleară

Caseta 9. Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice obligatorii la nivel de staționar

Obligatori:

- Hemoleucograma, trombocite, reticulocite
- ALT, AST, bilirubina, protrombina, proteina totală și fracțiile ei, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate și de insuficiență hepatică)
- Gamaglobulinele
- Ig A, Ig M, Ig G
- Autoanticorpi: ANA, ASMA, anti-LKM1, anticorpi antisialoglicoprotein receptor (ASGPR), anti-antigen solubil hepatic (SLA)
- Anticorpi antimitocondriali
- Ureea, colesterolul total, β -lipoproteide, glicemia
- Screening serologic al hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor, AgHBe, anti-HBe, anti-VHC, anti-VHD și alt. după indicații)
- α -fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar)
- USG organelor abdominale
- FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea prezenței sau lipsei varicelor esofagiene/gastrice)
- Sumarul urinei,
- ECG,
- Microradiografia cutiei toracice
- Biopsia ficatului
 - ✓ transcutanată „oarbă”
 - ✓ transcutanată sub controlului USG
 - ✓ prin laparoscopie
- Examen histopatologic

Tabelul 4. Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice recomandate la nivel de staționar

Intervenții și proceduri diagnostice	Indicații
<p>Diagnostic de laborator suplimentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADN-VHB, ARN-VHC, ARN-VHD prin PCR - după indicații) • Autoanticorpi: anti-hepatopancreatici (LP); anticitozolici hepatice tip 1 (LC 1); antifosfolipidici, anticardiolipinici, anti-TPO; anti-TG, anti-dsADN, ANCA • Crioglobuline, • CIC • Sideremia, transferina, feritina serică • Ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Alfa-1-anti-tripsina • Anticorpi anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV sau ADN CMV, EBV, HSV • Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide • HLA (B8-DR3 și DR4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea unei posibile asocieri dintre patologia autoimună și virală cu VHB, VHC, VHD • Asocierea altor manifestări autoimune extrahepatice • Excluderea unor boli ereditare (hemocromatoza, bolii Wilson, deficitul de alfa-1-anti-tripsina) • Excluderea hepatitei cu virus CMV, EBV, HSV • Evaluarea fenotipului HLA.
<ul style="list-style-type: none"> • Calciul, Magniziul, Fosforul seric • Fibrinogenul 	<p>Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Proteina totală și fracțiile ei • Acid uric 	
<ul style="list-style-type: none"> • Statutul imunologic celular: CD₃, CD₄, CD₈, CD₂₅, limfocitele B 	
<ul style="list-style-type: none"> • Nivelul hormonilor glandei tiroide (T₃, T₄). • TSH. 	<p>Excluderea patologiei glandei tiroide</p>
<p>USG Doppler a sistemului portal</p>	<p>Aprecierea gradului de hipertensiune portală</p>
<p>Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc⁹⁹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei • Diagnosticul diferențial dintre proces difuz și de focar în ficat • Confirmarea sau excluderea cancerului hepatic primar sau metastatic
<p>Endoscopia digestivă superioară</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea hipertensiunii portale
<p>Laparoscopia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de geneză neclară, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul de certitudine • Pentru efectuarea biopsiei hepatice țintite
<p>Tomografia computerizată simplă sau spiralată</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de geneză neclară
<p>Rezonanța magnetică nucleară</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmarea sau excluderea proceselor de focar (cancer etc.)
<p>Colangiografia endoscopică retrogradă</p>	<p>Diagnostic diferențial al icterului și/sau colestazei de geneză neclară</p>

C.2.3.3.2. Descrierea metodelor și tehnicilor

Tabelul 5. Semnificație diagnostică a autoanticorpilor majori în hepatita autoimună

Markeri	Semnificație diagnostică
Anticorpi antinucleari (ANA)	ANA reprezintă markerul serologic caracteristic al HAI, fiind prezent singur (13%) sau în asociere cu ASMA (54%) la 67% dintre pacienții cu hepatită autoimună [22]. În hepatita autoimună, ANA reacționează cu diverse antigene nucleare (ribonucleoproteine, antigene centromerice), antigenul nuclear-țintă rămânând încă necunoscut. Tipul reactivității antinucleare a ANA în HAI este nespecific și lipsit de semnificație clinică sau prognostică [12].
ASMA	ASMA sunt întâlniți la 87% dintre pacienții cu hepatită autoimună, fie singuri (33%), fie în asociere cu ANA (54%) [12]. Reprezintă markeri serologici tradiționali pentru HAI și sunt îndreptați împotriva proteinelor citoscheletului (actina, vimetina, tubulina, desmina, scheletina) [22].
Anticorpii anti-LKM1	Anticorpii anti-LKM1 se întâlnesc în absența ANA sau ASMA. Reacționează specific cu antigenul CYP2D6 (P450 IID6), situat la nivelul monooxigenazei citocromului P450 [12,22]. Datorită omologiei dintre CYP2D6 și genomul virusului hepatic C, anticorpii anti-LKM1 pot fi întâlniți și în cadrul infecției cu VHC. Anticorpii anti-LKM1 sunt mai frecvenți în populația pediatrică cu HAI și, mai rar, la adult (4-20%) [12].
Anticorpi antisialoglicoprotein-receptor (ASGPR),	Pacienții cu hepatită autoimună seronegativi pentru autoanticorpii convenționali se caracterizează prin prezența autoanticorpilor antisialoglicoprotein-receptor (ASGPR), Antiantigen solubil hepatic/ficat-pancreas (SLA/LP), Anticitozolici hepatice tip 1 (LC 1) [2].
Antiantigen solubil hepatic/ficat-pancreas (SLA/LP),	
Anticitozolici hepatice tip 1 (LC 1)	

Rezultatele testelor biochimice ce reflectă funcțiile hepatice se încadrează în următoarele sindroame: **de citoliză, de colestază, imuno-inflamator, hepatopriv (vezi Protocolul Clinic Național „Hepatita cronică virală B”)**.

Metode imagistice (ecografia abdominală, ecografia Doppler, FGDS, examen radiologic baritat, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, angiografia, colangiografie, laparoscopia) – **vezi Protocolul Clinic Național „Hepatita cronică virală B”**.

Caseta 10. Metoda histologică

- **Biopsia ficatului** cu examenul histologic al biopstatului este metoda esențială pentru diagnosticul HAI. Se efectuează cu ac special, poate fi „oarbă” sau dirijată ecoscopic, laparoscopic sau preluată în timpul investigației transjugulare sau transfemorale.
- **Tabloul histopatologic al hepatitei autoimune:** hepatită periportală sau hepatită de interfață, caracterizată prin distrugerea limitantei spațiului port și prin extensia infiltratului inflamator limfoplasmocitar la periferia lobului hepatic (piecemeal necrosis).
- Biopsia ficatului se efectuează numai în instituțiile medicale specializate și numai în lipsa contraindicațiilor: tulburări de coagulare, insuficiență severă pulmonară, cardiacă, patologia pleuro-pulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie), colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă etc.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 11. Diagnosticul diferențial al HAI

HAI necesită diferențiere cu următoarele patologii:

- Sindromul de overlap
- Boala Wilson
- Hepatita cronică de genă virală C sau cauzată de alți viruși hepatotropi (obligatori sau facultativi)
- Hepatită medicamentoasă
- Hemocromatoza ereditară
- Deficit de alfa-1 antitripsină
- Boala hepatică alcoolică
- Steatoza hepatică sau steatohepatita non-alcoolică
- Colangiopatii primitive autoimune (ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, colangita autoimună)

Caseta 12. Recomandări practice [5,20]

- Diagnosticul HAI este fundamentat pe:
 - ✓ Valori crescute ale aminotransferazelor serice;
 - ✓ Valori crescute ale gamaglobulinelor;
 - ✓ Detecția ANA sau/și ASMA, anti-LKM1;
 - ✓ Hepatită de interfață/infiltrat plasmocitar la examenul histopatologic
- Criteriile de diagnostic sunt definite în *tabelul 2* și se aplică tuturor pacienților cu suspiciune de HAI
- Dacă diagnosticul de HAI nu este cert, se aplică metoda de scorizare conform *tabelului 3*.

C.2.3.5. Criterii de spitalizare

Caseta 13. Criteriile de spitalizare

- HAI depistată pentru prima dată (pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat)
- Hepatită autoimună cu debut acut sau fulminant
- Inițierea tratamentului imunosupresiv în hepatita autoimună asociată cu HVB, HVC sau HVD asociată cu HVD (evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia etiologică).
- Evoluția progresivă a bolii, apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune.
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.)
- Pacienții cu răspuns terapeutic incomplet, lipsă de răspuns sau recădere
- Pacienții cu complicații severe ale terapiei imunosupresive (pentru corecția tratamentului)

C.2.3.6. Tratamentul hepatitei autoimune

C.2.3.6.1. Modificări de comportament

Caseta 14. Modificări de comportament la pacienți cu HAI

- Sistarea consumului de alcool
- Stoparea fumatului (pentru fumători)
- Menținerea unei mase corporale optime (IMC = 18,5-25,0)
- Excluderea surmenajului fizic și psihic
- Excluderea medicamentelor hepatotoxice,
- Excluderea fizioterapiei cu încălzirea regiunii ficatului, tratamentului balnear
- Alimentația rațională (*anexa 1*), cu suplimentare de vitamine și minerale, evitarea meselor abundente, alimentare fracționată de 4-5 ori/zi (masa 5 după Pevzner)

C.2.3.6.2. Terapie medicamentoasă

Caseta 15. Pacienții care necesită tratament imunosupresiv [6,7,20]

1. Pacienții cu aminotransferaze crescute > 10 x valoarea normală.
2. Pacienții cu aminotransferaze crescute > 5 x valoarea normală și gamaglobulina > 2 x valoarea normală
3. HAI cu semne histologice de necroze în punte sau multiacinară

4. Atunci când trăsăturile biochimice sau histologice mai sus-menționate nu sunt îndeplinite, decizia terapeutică este relativă și trebuie individualizată (*tabelul 3*)
5. Prezența hepatitei de interfață fără necroze în punte sau multiacinară, nu necesită tratament
6. Tratamentul nu este indicat la pacienții cu ciroză inactivă, afecțiuni comorbide severe sau intoleranță la tratament

Tabelul 6. Indicații terapeutice în hepatita autoimună [5]

Indicații absolute	Indicații relative	Tratamentul nu este indicat
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări clinice severe • Elemente clinice de progresie • AST > 10 x normalul • AST ≥ 5 x normalul și gamaglobulina > 2 x valoarea normală • Necroze în punte sau multiacinară 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări clinice blânde • Pacienții asimptomatici cu modificări biochimice moderate: <ul style="list-style-type: none"> ✓AST = 3-9 x normalul ✓AST = 5 x normalul și gamaglobuline < 2 x normalul • Hepatită de interfață (periportală) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții asimptomatici cu modificări biochimice ușoare • Intoleranță/reacții adverse la Prednisolon/Azatioprină • AST < 3 x normalul • Citopenii severe • Ciroză inactivă • Ciroză hepatică decompensată cu hemoragie variceală, ascită, encefalopatie hepatică

C.2.3.6.2.1. Schemele de tratament pentru HAI [4,5,10,13,]

Casetă 16. Regimuri terapeutice la adult		Monoterapie		Regim combinat	
		Prednisolon(mg/zi)		Prednisolon(mg/zi)	Azatioprină(mg/zi)
Inducție	Saptamana 1	60		30	50
	Saptamana 2	40		20	50
	Saptamana 3	30		15	50
	Saptamana 4	30		15	50
Menținere	(până la end-point)	20		10	50
Se prefera dacă		<ul style="list-style-type: none"> • Citopenie • Deficit de tiopurinmetiltransferaza • Sarcină • Neoplazie • Termen scurt (< 6 luni) 		<ul style="list-style-type: none"> • Postmenopauză • Osteoporoză • Diabet • Obezitate • Acnee • Labilitate emoțională • Hipertensiune arterială 	

Tabelul 7. Terapia alternativă în HAI [8,9,1417,23]

Situația clinică	Linia I de terapie	Terapia alternativă
HAI primar depistată la adult, activitate mare	Ciclosporină: 5-6mg/kg/zi	Tacrolimus: 4mg x 2ori/zi
HAI primar depistată la adult, activitate moderată	Budesonid: 3mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic: 13 -15mg/zi
HAI la copii	Ciclosporină: 5-6mg/kg/zi	
Rezistența totală la glucocorticosteroizi	Mercaptopurină: 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofelonat:2g/zi; Ciclosporină: 5-6mg/kg/zi, Tacrolimus: 4mg x 2ori/zi
Rezistență parțială la glucocorticosteroizi	Budesonid: 3mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic: 13 -15mg/zi
Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	Mercaptopurină: 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofelonat:2g/zi; Ciclosporină: 5-6mg/kg/zi, Acid ursodezoxicolic: 13 -15mg/zi
Recidivă după finisarea tratamentului	Mofetil micofelonat:2g/zi	Ciclosporină: 5-6mg/kg/zi

Tabelul 8. Tratamentul de bază al hepatitei autoimune în condiții de ambulator

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Monoterapie <i>Prednisolon</i>	Efect antiinflamator, imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: I săpt. – 60 mg/zi <i>per os</i> II săpt. – 40 mg/zi <i>per os</i> III săpt. – 30 mg/zi <i>per os</i> IV săpt. – 30 mg/zi <i>per os</i> Ulterior doza de menținere – 20 mg/zi <i>per os</i> , zilnic, 24 luni
Regim combinat <i>Prednisolon</i>	Efect antiinflamator, imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: I săpt. – 30 mg/zi <i>per os</i> II săpt. – 20 mg/zi <i>per os</i> III - IV săpt. – 15 mg/zi <i>per os</i> Ulterior 10 mg/zi, zilnic, 24 luni
<i>Azatioprină</i>	Efect imunosupresiv	50 mg/zi, zilnic, 24 luni

Silimarină	Pentru efect hepatoprotector, antioxidant	280-420 mg zilnic, 3 luni, 2 ori/an
Acid ursodeoxicolic	Efect hepatoprotector, La pacienții cu rezistență parțială la glucocorticosteroizi sau toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	10-15mg/kg, 3 luni, 2 ori/an
Pentoxifilină	Inhibă eliberarea TNF-alfa , are acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2 luni, 2 ori/an
Tocoferol Retinol Acid ascorbic Seleniu	Efect antioxidant	100-300 mg/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 10000 U/zi, 1-2 luni, de 2 ori/an 500 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an 0,04 mg/zi, 1 lună, 2 ori/an

Tabelul 9. Tratamentul ambulator recomandat al HAI

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Aminoacizi Acid aspartic, Arginină Ademetionină	Efect hepatoprotector , în sindromul citolitic pronunțat	1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile), 2 săptămâni, 2-3 ori/an 400-1600 mg/zi, 2 săpt., 2-3 ori/an
Calciu și vitamina D ₃	Profilaxia osteoporozei cauzată de tratamentul îndelungat cu glucocorticosteroizi	Ca – 1,5 g/zi, câte 2 luni, de 3 ori/an Vitamina D ₃ – 50000 UI/ săptămână
Mofetil micofelonat	Recădere după finisarea tratamentului; Rezistența totală la glucocorticosteroizi	2g/zi, 12 luni
Budesonid	Rezistență parțială la glucocorticosteroizi	3mg x 3 ori/zi, 12 luni
Mercaptopurină	Rezistența totală la glucocorticosteroizi Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	1,5 mg/kg/zi, 12 luni

Tabelul 10. Tratamentul de bază al hepatitei autoimune în staționar

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Monoterapie Prednisolon	Efect antiinflamator și imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: I săpt. – 60 mg/zi <i>per os</i> II săpt. – 40 mg/zi <i>per os</i> III săpt. – 30 mg/zi <i>per os</i> IV săpt. – 30 mg/zi <i>per os</i> Ulterior 20 mg/zi, zilnic, 24 luni
Regim terapeutic combinat Prednisolon	Efect antiinflamator, imunosupresiv	Inițierea terapiei în condiții de staționar specializat: I săpt. – 30 mg/zi <i>per os</i> II săpt. – 20 mg/zi <i>per os</i> III săpt. – 15 mg/zi <i>per os</i> IV săpt. – 15 mg/zi <i>per os</i>

		Ulterior 10 mg/zi, zilnic, 24 luni
Azatioprină	Efect imunosupresiv	50 mg/zi, zilnic, 24 luni
Silimarină	Efect hepatoprotector, antioxidant	280 mg/zi
Acid ursodeoxicolic	Efect hepatoprotector La pacienții cu rezistență parțială la glucocorticoستيروizi sau toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	10-15mg/kg, 3 luni, 2 ori/an
Pentoxifilină	Inhibă eliberarea TNF-alfa, are acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația	100 mg/5 ml pe 200 ml sol. fiziologică x 1-2 ori/zi sau 400-800 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi
Tocoferol, Retinol, Acid ascorbic; Selen etc.	Efect antioxidant	300 mg/1 ml/zi 2 săpt. 100000 U/zi, i/m 3 zile, apoi 50000 U/zi, 2 săpt. 5%-5,0 i/v, 2 săpt. Doze terapeutice medii, preferabil în formă injectabilă

Tabelul 11. Tratamentul după indicații al hepatitei autoimune în staționar

Preparate	Indicații/efecte	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Aminoacizi: • Acid aspartic, Arginină • Aminoplasmal Hepa 10%	Efect hepatoprotector și corecția dezechilibrului aminoacizilor	Hepasol 500 ml perfuzii i/v 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile) 500 ml perfuzii i/v
Ademetionină	Efect hepatoprotector	400-800 mg/zi i/v sau i/m, apoi per os 400-1600 mg/zi
Ciclosporină	HAI primar depistată la adult, activitate mare; Intoleranță, rezistență la glucocorticoستيروizi	5-6mg/kg/zi, 12 luni
Tacrolimus	HAI primar depistată la adult, activitate mare	4mg x 2ori/zi, 12 luni
Mofetil micofelonat	Recădere după finisarea tratamentului; Rezistența totală la glucocorticoستيروizi	2g/zi, 12 luni
Budesonid	Rezistență parțială la glucocorticoستيروizi	3mg x 3 ori/zi, 12 luni
Mercaptopurină	Rezistența totală la glucocorticoستيروizi Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	1,5 mg/kg/zi, 12 luni

C.2.3.6.2.2. Principiile de tratament medicamentos

Caseta 17. Efecte adverse ale terapiei imunosupresive

Administrarea prelungită de Prednisolon se asociază cu reacții adverse notabile:

- Obezitate,
- Modificări cosmetice – hirsutism, față “în lună plină”, acnee (prezente la peste 80% dintre pacienți tratați cu peste 10 mg/zi, mai mult de 2 ani);

- Osteopenie/osteoporoză;
- Diabet zaharat;
- Hipertensiune arterială;
- Tahicardie, dereglări de ritm;
- Cataractă;
- Labilitate emoțională;

Reacțiile adverse induse de Azatioprină

- Citopenie;
- Hepatotxicitate (hepatită medicamentoasă colestatică);
- Reacții adverse gastrointestinale (greață, vărsături)
- Pancreatită
- Erupecii cutanate
- Boala veno-ocluzivă

Tabelul 12. Tipuri de răspuns la tratament [6,7,13]

<i>Tip de răspuns la tratament</i>	<i>Criterii</i>	<i>Atitudine de urmat</i>
<i>Remisiunea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • clinic: dispariția simptomelor • biologic: normalizarea transaminazelor și gama globulinelor serice, scăderea < 2 x valoarea normală a aminotransferazelor • histologic: normal, sau minimă inflamație hepatică, fără hepatită de intefață 	<ul style="list-style-type: none"> • scăderea treptată a Prednisolonului până la întrerupere dincolo de 6 săptămâni; • intreruperea Azatioprinei • monitorizare pentru surprinderea recăderilor: periodic testarea aminotransferazelor, bilirubinei, gamma globulinelor
<i>Esecul tratamentului</i>	<ul style="list-style-type: none"> • agravarea parametrilor clinici, paraclinici și histologici în condițiile unei bune complianțe la tratament • apariția icterului, a encefalopatiei hepatice, ascitei 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon 60 mg/zi sau Prednisolon 30 mg plus Azatioprină 150 mg/zi pentru cel puțin 1 lună, cu reducerea lunară a dozei (cu 10 mg a Prednisolonului și cu 50 mg a Azatioprinei) în funcție de răspuns până la dozele de întreținere
<i>Răspuns incomplet</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorare nesemnificativă a parametrilor clinici, biochimici și histologici, sau • imposibilitatea de a atinge remisiunea după 3 ani de tratament, dar fără agravarea bolii 	<ul style="list-style-type: none"> • reducerea dozelor până la dozele minime care împiedică agravarea bolii • durata tratamentului: indefinită
<i>Toxicitate medicamentoasă</i>	<ul style="list-style-type: none"> • apariția unor efecte adverse “cosmetice” intolerabile • osteopenie simptomatică • hipertensiune arterială necontrolată • diabet zaharat necontrolat • citopenie progresivă • labilitate emoțională importantă 	<ul style="list-style-type: none"> • reducerea sau discontinuarea medicamentului în funcție de intensitatea reacțiilor adverse • menținerea medicamentului tolerat în doze ajustate.
<i>Recaderea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • reapariția simptomelor și creșterea aminotransferazelor > 5 x valoarea normală 	<ul style="list-style-type: none"> • tratament cu combinația Prednisolonului plus Azatioprină, apoi tratament de întreținere cu Prednisolon în doză mică sau Azatioprină în monoterapie

Caseta 18. Recomandări pentru tratament

- Tratamentul trebuie continuat până la atingerea remisiunii / eșecului terapeutic / răspunsului incomplet sau apariției toxicității medicamentoase
- Odată atinsă remisiunea, trebuie încercată oprirea tratamentului
- In cazul eșecului la terapia standard trebuie utilizați glucocorticosteroizi in doză mare sau combinația glucocorticosteroizi plus Azatioprină.
- La pacienții cu ciroză decompensată poate fi utilizată terapia cu glucocorticosteroizi.

Caseta 19. Măsuri preventive adiționale care asigură succesul terapiei:

- Evitarea creșterii în greutate și a aportului hipercaloric;
- Administrarea de suplimente de Ca (1,5 g/zi) și vitamina D (50000 Ui/săptămânal);
- Administrarea de suplimente hormonale și bifosonați;
- Monitorizarea hemogramei, a testelor hepatice și amilazemiei la pacienții care primesc Azatioprină (la 1-3 luni);
- Monitorizarea tensiunii arteriale;
- Investigarea și tratamentul precoce al infecțiilor;
- Examen anual pentru depistarea diabetului zaharat, cataractei, osteoporozei în cazul pacienților care primesc Prednisolon

C.2.3.7. Supravegherea pacienților

Bolnavii cu HAI necesită control medical activ pentru diagnosticarea precoce, tratamentul adecvat și prevenirea complicațiilor atât a HAI (ciroza hepatică), cât și a terapiei imunosupresive.

Tabelul 14. Supravegherea pacienților cu HAI de către medicul specialist

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Obligatoriu	
Control la medic gastroenterolog, hepatolog	4 ori/an
Hemoleucograma, trombocite, reticulocite	odată/în 8-12 săptămâni
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină, amilaza (pentru evaluarea eficacității tratamentului și complicațiilor terapiei imunosupresive)	odată/în 8-12 săptămâni
Gamaglobulinele	4 ori/an
Ig A, Ig M, Ig G ANA, ASMA, anti-LKM1, ADN, AMA	odată/an
USG organelor abdominale	odată/an
FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea varicelor esofagiene/gastrice și evaluarea riscului de hemoragie)	odată/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei	
Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar urea, colesterol, glucoză	odată/an
✓ Autoanticorpi: ASGPR, SLA/LP, LC 1, anti-TPO; anti-TG, etc. ✓ Crioglobuline	După indicații
Diagnostic de laborator suplimentar: α-fetoproteina (pentru screening-ul cancerului hepatic primar) Markeri virali suplimentari: ✓ AgHBe, anti-HBe, anti-HBs, anti-HBcor IgM, ADN-VHB (calitativ sau cantitativ), ✓ anti-VHD sum și IgM, ARN VHD prin PCR (calitativ sau cantitativ), ✓ anti-VHC sum și IgM, ARN VHC (calitativ sau cantitativ), anti-HSV1,2 IgG și IgM, anti-CMV IgG și IgM, anti-EBV IgG și IgM sau ADN HSV, CMV, EBV	După indicații
T și B limfocite	
USG Doppler a sistemului portal	odată/an

Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Tc ⁹⁹	
Biopsia ficatului transcutanată „oarbă” sau sub controlului USG	după indicații
Tomografia computerizată	
Rezonanța magnetică nucleară	

C.2.4. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)

Caseta 20. Complicațiile HAI

- Ciroza hepatică cu complicațiile sale
- Cancerul hepatocelular

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. PR	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog certificat, • medic specialist în diagnostic funcțional, • radiolog, • medic laborant, • acces la consultația medicului infecționist • asistente medicale <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală, • fibrogastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic pentru: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, sumarul urinei, glucoza, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, ureea, creatinina, protrombina, fibrinogenul, amilaza serică, lipidograma: colesterol total, HDLC, trigliceride, beta-lipoproteine; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor autoimuni: ANA, AMA, ASMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi: Prednisolon • Imunosupresive: Azatioprină • Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic • Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol • Antifibrozante: Pentoxifilină, • Aminoacizi (per os): Acid aspartic, Arginină, Ademetionină,
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastrolog/hepatolog • medic specialist în diagnostic funcțional • medic specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: nefrolog, endocrinolog <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală, • fibrogastroduodenoscop,

	<ul style="list-style-type: none"> • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, sumarul urinei, glucoza, bilirubina totală și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, ureea, creatinina, acid uric, protrombina, TP, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, β-lipoproteine; ✓ ionograma- Na, K, Cl, Ca; ✓ crioglobulinele; ✓ Fe seric, transferina ✓ ceruloplasmina, Cu seric și urinar; ✓ hormonii glandei tiroide - T₃, T₄; ✓ TSH; ✓ Anti-TPO, anti-TG; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, ASGPR, SLA/LP, LC 1, etc.; • endoscopie cu ligaturarea sau sclerozarea varicelor esofagiene; • laparoscopie • colangiografie endoscopică retrogradă • angiografie • puncție-biopsie hepatică • tomografie spiralată • laborator de urgență • laborator imunologic, virusologic (statutul imun celular, umoral, determinarea cantitativă a ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusurilor hepatotropi) • laborator bacteriologic
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticosteroizi: Prednisolon • Imunosupresive: Azatioprină • Hepatoprotectoare: Silimarină, Acid ursodeoxicolic, • Antioxidante: Acid ascorbic, Retinol, Tocoferol • Antifibrozante: Pentoxifilină, • Aminoacizi: Acid aspartic, Arginină, Aminoplasmal hepa 10%,

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A ameliora depistarea pacienților cu hepatită autoimună	1.1. Proporția pacienților diagnosticați cu HAI pe parcursul unui an	Numărul pacienților diagnosticați primar cu HAI pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI care au fost depistați primar pe parcursul ultimului an
2.	A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării hepatitei autoimune	2.1. Proporția pacienților cu HAI cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc ai progresării hepatitei autoimune	Numărul pacienților cu HAI cărora în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc ai progresării hepatitei autoimune pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
3.	A îmbunătăți calitatea examinării, tratamentului și supravegherei pacienților cu hepatită autoimună	3.1. Proporția pacienților cu HAI examinați și tratați conform recomandărilor “PCN HAI” în condiții de ambulator pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HAI examinați și tratați conform recomandărilor “PCN HAI” în condiții de ambulator pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI care au fost examinați și tratați în condiții de ambulator pe parcursul ultimului an
		3.2. Proporția pacienților cu HAI examinați și tratați conform recomandărilor “PCN HAI” în staționar pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HAI examinați și tratați conform recomandărilor “PCN HAI” în staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an
		3.3. Proporția pacienților cu HAI supravegheați conform recomandărilor “PCN HAI” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HAI supravegheați conform recomandărilor “PCN HAI” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HAI care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu hepatită autoimună	4.1 Proporția pacienților cu hepatită autoimună care au dezvoltat complicații ale HAI pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu hepatită autoimună care au dezvoltat complicații ale HAI pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu HAI care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
5.	A ameliora supraviețuirea pacienților cu hepatită autoimună	5.1. Rata mortalității prin hepatita autoimună	Numărul deceselor prin hepatita autoimună, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul deceselor prin hepatite cronice, pe parcursul ultimului an x 100

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

- Folosiți o alimentație variată, incluzând, în primul rând, produsele de origine vegetală și nu animală.
- Consumați pâine, produsă din cereale, paste făinoase, orez sau cartofi de câteva ori în zi.
- Tindeți spre o varietate cât mai largă de fructe și de legume, consumate preponderent în stare proaspătă (cel puțin 400 g exceptând cartofii).
- Mențineți-vă greutatea corporală în limitele recomandate (indicele masei corporale de la 20 la 25), inclusiv prin aplicarea efortului fizic adecvat în fiecare zi. Indicele masei corporale (IMC) se calculează după următoarea formulă:

$$IMC = \text{masa corporală (kg)} / \text{talie}^2 \text{ (m)}$$
- Țineți sub control consumul de grăsimi, care să nu depășească 30% din totalul calorajului ingerat, substituind maximal grăsimile de origine animală cu cele de origine vegetală sau cu margarine fine.
- Înlocuiți carnea grasă și derivatele ei cu fasole, leguminoase (mazăre, năut, linte, soia), pește, carne de pasăre sau carne slabă.
- Preferați lapte și produsele lactate (chefir, brânză, lapte bătut, iaurt, lapte acru, telemea) degresate și nesărate.

- Selectați pentru uz curent produsele care conțin cantități mici de zahăr, reduceți consumul de zahăr rafinat, prin limitarea dulciurilor și a băuturilor răcoritoare.
- Reduceți consumul de sare sub 6 g/zi (o linguriță care include și sarea din pâine și din produsele conservate cu sare).
- Ingestia de alcool (în cazul în care nu sunt indicații pentru excludere) nu trebuie să depășească 50 ml alcool tărie (45-50%) sau 200-250 ml vin cu 10-12% alcool sau 500 ml bere cu 2,5% alcool (în medie 0,5 g/kg de etanol).
- Preparați alimente prin metode securizate și igienice. Reducerea cantităților de grăsimi folosite se obține dacă bucatele se prepară în baie de aburi, prin fierbere, la cuptor sau în cuptorul cu microunde.

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HAI

GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ AUTOIMUNĂ

Ficatul este cel mai mare organ din corpul omenesc, este situat în cadranul superior pe dreapta a abdomenului, este protejat de coaste. Cântărește 1500 g, ceea ce înseamnă 1/50 parte din masa corpului. Anatomic este format din 2 lobi: lobul stâng și lobul drept, dreptul este de aproximativ 6 ori mai mare decât stângul.

Ficatul este un organ foarte important pentru viață, îndeplinește rolul de filtru pentru organismul uman.

REȚINEȚI funcțiile ficatului:

- Sintetizează proteinele, factorii de coagulare ai sângelui, hemoglobina, componentele sistemului imun.
- Participă în metabolizarea grăsimilor, glucidelor, apei și vitaminelor.
- Participă la buna funcționare a sistemului endocrin (participă în metabolismul hormonilor).
- Formarea și eliminarea bilei, fără care nu se poate efectua digestia alimentelor.
- Acumularea și păstrarea diverșilor compuși necesari pentru organismul uman: glicogenul (rezerva de glucoză a organismului), grăsimi, microelemente.
- Detoxifierea diverșilor compuși care pătrund în organism din mediul înconjurător (inclusiv a medicamentelor).

Ce este hepatita autoimună?

Hepatita autoimună se definește ca o boală inflamatorie hepatică, progresiva, de etiologie necunoscută, caracterizată prin următoarele:

- Histologic: inflamație predominant periportală
- Biochimic: hipergammaglobulinemie
- Serologic: prezența de autoanticorpi
- Terapeutic: răspuns favorabil la imunosupresoare în majoritatea cazurilor

Care sunt semnele hepatitei cronice?

<i>Simptome</i>	<i>Semne fizice</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Fatigabilitate • Icter • Disconfort/durere abdominală • Prurit (blând) • Anorexie • Polimialgii, poliartalgii • Diaree • Aspect cushingoind • Febră (<40°) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie • Icter • Splenomegalie • Angioame stelate • Ascită • Encefalopatie • Afecțiuni/manifestări autoimune prezente concomitent

Care manifestări autoimune extrahepatice se întâlnesc în hepatita autoimună?

- Artralgii și artrite interesând articulațiile mici și mari, au caracter tranzitoriu și reflectă activitatea bolii;
- Erupții cutanate maculo-papulare sau acneiforme;
- Aspect cushingoind și vergeturi abdominale violacee, anterior inițierii corticoterapiei;
- Capilarită alergică;
- Crioglobulinemie esențială.
- Tiroidita autoimună;
- Boala Graves;
- Glomerulonefrită;
- Vitiligo;

- Sindrom Sjögren;
- Lichen plan;
- Boala celiacă;
- Alveolită fibrozantă.

În ce constă tratamentul hepatitei autoimune

Regimul terapeutic și dozele trebuie individualizate, în funcție de severitatea și activitatea bolii hepatice.

Terapia specifică recomandată include monoterapia cu Prednisolon sau în asocieră cu Azatioprină.

Care sunt reacțiile adverse ale terapiei?

Reacțiile adverse notabile:

- obezitate,
- modificări cosmetice – hirsutism, față “în lună plină”, acnee;
- osteopenie/osteoporoză;
- diabet zaharat;
- hipertensiune arterială;
- cataractă;
- labilitate emoțională;
- citopenie;
- hepatotoxicitate;
- boala veno-ocluzivă

Complicațiile hepatitei autoimune sunt:

- ciroza hepatică

- cancerul hepatocelular.

Măsuri preventive adiționale care asigură succesul terapiei:

- evitarea creșterii în greutate și a aportului hipercaloric;
- evitarea folosirii alcoolului;
- exercițiu fizic regulat;
- evitarea folosirii medicamentelor fără prescripția medicului;
- vaccinarea contra hepatitei A, B;
- administrarea de suplimente de Ca și vitamina D;
- monitorizarea hemogramei, a testelor hepatice și amilazemiei la pacienții care primesc Azatioprină;
- monitorizarea tensiunii arteriale;
- examen anual pentru depistarea diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, cataractei, osteoporozei în cazul pacienților care primesc Prednisolon

BIBLIOGRAFIE

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938.
2. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
3. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol*. 2008, 42(3): 300-5
4. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-185.
5. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2002; 36(2): 479-97
6. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(3): 298-305
7. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver diseases*. 8-th edition. Saunders ELSEVIER. Philadelphia 2006:1869-1884.
8. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
9. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 241-8

10. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002, 35: 7-13
11. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
12. Herkel J, Lohse AW. Significance of autoantibodies. *Hepatology*. 2008;47(3): 786-8
13. Ishibashi H, Komori A, Shimoda S. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007, 27(2): 214-26
14. Larsen FS. Treatment of patients with severe autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(1): 57-63
15. Lohse AW, Hennes E. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepato Res*. 2007, 37 (3): 509
16. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(4): 317-24
17. Nakamura K, Yoneda M, Takamoto S. Effect of ursodeoxycholic acid on autoimmune associated chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, 14: 413-8
18. Saller, Reinhard 1. Meier, Remy 2. Brignoli, Reto 3. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. *Drugs*. 61(14):2035-2063, 2001.
19. Soloway RD, Hewlett AT. The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review. *Ann Hepatol*. 2007, 6(4): 204-7
20. Stanciu Carol. Boli cronice hepatice, ghid de diagnostic și tratament. *Hepatitele autoimune – Diculescu M. și coaut.* Editura Junimea, Iași, 2008, p. 9-20.
21. Takahashi H. Current topics relating to autoimmune hepatitis diagnosis and therapy. *Hepato Res*. 2007, 37 (3): 510-4
22. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J of Hepatology* 2004, 41: 677-83
23. Zandieh I, Krygier D, Wong V. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2008, 22(4):388-92